

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/EP2004/050962

PCT/EP2004/050962

REC'D 13 JUL 2004

WIPO PCT

23 JUN 2004

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per
Invenzione industriale N. MI2003A001096 del 30.05.2003

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

BEST AVAILABLE COPY

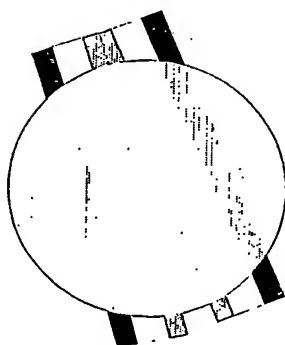
Roma, li.....

11 GIU. 2004

IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

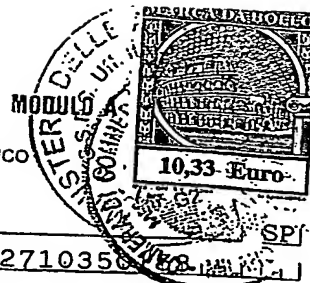
Giampietro Carlotto



AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione EURAND S.p.A.
 Residenza PESSANO CON BORNAGO (MI) codice 12710358
 2) Denominazione _____ codice _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr.ssa Gemma Gervasi ed altri cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo 9/50

Microcapsule per coacervazione contenenti farmaco incorporato nel polimero di rivestimento

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

E. INVENTORI DESIGNATI SI ☐ NO ☒
 1) GOLZI Roberto cognome nome SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____
 2) BOLTRI Luigi 3) STOLLBERG Christian cognome nome
 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) <u>nessuna</u>				
2) _____				

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	PROV	n. pag.	n. tav.	DESCRIZIONE
Doc. 1) <u>1</u>	<u>PROV</u>	<u>18</u>		riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) <u>1</u>	<u>PROV</u>		<u>01</u>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) <u>1</u>	<u>RIS</u>			lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4) <u>0</u>	<u>RIS</u>			designazione inventore
Doc. 5) <u>0</u>	<u>RIS</u>			documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) <u>0</u>	<u>RIS</u>			autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) <u>0</u>				nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____

confronta singole priorità

3) attestati di versamento, totale Euro Centoottantotto/51

COMPILATO IL 30/05/2003

CONTINUA SI/NO NO

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Gemma Gervasi

obbligatorio

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001096

Reg. A.

codice 115

L'anno DUEMILATRE

il giorno TRENTA

del mese di MAGGIO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata da

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

G. SURACT

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA H12003A 001026

REG. A

DATA DI DEPOSITO

30/05/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

11/11/2003

D. TITOLO

Microcapsule per coacervazione contenenti farmaco incorporato nel
polimero di rivestimento

L. RIASSUNTO

Si descrivono microcapsule contenenti un principio attivo, costituite da un nucleo rivestito con una parete polimerica, caratterizzate dal fatto che il principio attivo e' incorporato nello strato polimerico di rivestimento, e che tale strato viene applicato mediante tecniche di microincapsulazione (coacervazione per separazione di fase). Le microcapsule cosi' prodotte mostrano ottime caratteristiche di mascheramento del gusto e di rilascio protratto del principio attivo.



M. DISEGNO

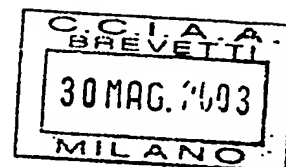
Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Microcapsule per coacervazione contenenti farmaco incorporato nel polimero di rivestimento"

a nome di EURAND S.p.A.

con sede in PESSANO CON BORNAGO (MI) / IT

Inventori designati : GOLZI Roberto, BOLTRI Luigi, STOLLBERG Christian .



2003A001096

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda il campo delle microcapsule.

TECNICA ANTERIORE

La tecnologia di applicazione di principi attivi su nuclei, e la successiva copertura con un film polimerico (US 6,077,533) che ne controlli il rilascio o ne mascheri il sapore sgradevole o, ancora, isoli il principio attivo stesso dall'esposizione diretta alla luce o all'aria, costituisce una metodica ben nota nel campo farmaceutico e viene applicata generalmente mediante l'impiego di bassine o letti fluidi . E' altresì nota la applicazione su nuclei di principi attivi in miscela con polimeri (US 4261971) così da formare uno strato a matrice polimerica che controlli il rilascio dell'attivo per diffusione o per dissoluzione-disgregazione dello strato polimero/attivo. E' noto inoltre rivestire cristalli o granuli o pellets contenenti sostanze attive, mediante microincapsulazione per separazione di fase di una membrana polimerica (U.S. Pat. No. 4,411,933; U.S. Pat. No. 3,860,733), al fine di conferire al preparato caratteristiche di taste masking o di rilascio modificato. Il processo di

microincapsulazione per coacervazione mediante separazione di fase può avvenire sia in ambiente acquoso che in solvente organico. Nel primo caso si ha separazione del polimero dalla soluzione provocando la variazione della solubilità del polimero stesso o mediante variazioni di pH e/o di temperatura o aggiungendo soluzioni sfasanti; nel secondo caso la separazione del polimero si ha per una variazione di solubilità provocata dalla variazione della temperatura della soluzione che lo contiene.

I processi di "powder layering" effettuati mediante applicazione dell'attivo con impianti a letto fluido o in bassina richiedono tempi lunghi e sono processi "multi step" piuttosto costosi. Spesso la dose terapeutica del farmaco del quale è utile mascherare il sapore o modificare il rilascio è molto piccola, ad esempio da 1 a 10 mg: realizzare granuli o pellets con basso contenuto di attivo potrebbe generare problemi di uniformità di contenuto. Inoltre, caricare il principio attivo su nuclei mediante powder layering, nel caso di sostanze a basso dosaggio, richiede la formulazione di miscele di polveri con concentrazioni molto basse di p.a. per assicurarne l'omogenea distribuzione sul substrato; ciò comporta l'impiego di grandi volumi di diluente e tempi di rivestimento molto lunghi, il che si riflette in elevati costi di processo. Se d'altra parte si realizzassero microcapsule del solo principio attivo si creerebbero ugualmente problemi di dosaggio dovuti alla necessità di una elevata diluizione delle microcapsule nella forma farmaceutica finale.

Resta dunque sentita la necessità di nuovi procedimenti a migliorata efficienza per depositare particelle di farmaco su nuclei; si desidera in

particolare un procedimento ad elevata ripetibilità e basso costo industriale, che garantisca la deposizione uniforme di particelle di farmaco sulla superficie di nuclei, anche quando si operi a dosi molto basse di farmaco.

SOMMARIO

E' stato ora sorprendentemente trovato che, attraverso la tecnica di microincapsulazione per coacervazione mediante separazione di fase, è possibile realizzare microcapsule il cui nucleo, costituito ad esempio da un granulo, un non-pareil, un pellet di eccipiente, è rivestito da una parete polimerica nella quale è incluso il principio attivo. Le microcapsule così prodotte veicolano vantaggiosamente le sostanze attive in formulazioni taste-masking o a rilascio modificato.

Il procedimento per ottenere le suddette microcapsule consiste essenzialmente nel produrre una soluzione omogenea del polimero di rivestimento in un opportuno solvente nel quale vengono dispersi, in sospensione, i nuclei da rivestire, le particelle di principio attivo ed eventuali additivi di membrana. Attraverso metodi di per sé noti, si provoca quindi l'insolubilizzazione del polimero, il quale gelifica (coacerva) intorno ai nuclei formando le microcapsule. E' caratteristico della presente invenzione il fatto che la soluzione sottoposta a coacervazione contiene non solo i consueti agenti di membrana, ma anche le particelle di farmaco le quali, a seguito della coacervazione, vengono incorporate nello strato di rivestimento dei nuclei.

Il solvente utilizzato nel procedimento di coacervazione è scelto in modo da sciogliere il polimero di rivestimento ma non le particelle di farmaco e

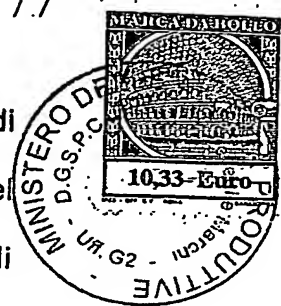
gli additivi di membrana.

Nel caso di polimeri di rivestimento insolubili in acqua, il solvente di coacervazione è un solvente organico, ad esempio il cicloesano; nel caso di polimeri di rivestimento solubili in acqua, il solvente di coacervazione è preferibilmente l'acqua, eventualmente addizionata di sali tampone.

Tra gli additivi impiegabili in ambiente di solvente organico si possono citare il lattosio, mannitolo o polimeri idrosolubili come polivinilpirrolidone e suoi derivati o derivati della cellulosa come HPMC, MC, HPC. Altri additivi da utilizzare in ambiente organico che possono essere inclusi nella membrana unitamente al principio attivo possono essere quelli a rapido rigonfiamento come sodio carbossimetilamido (Explotab), croscarmellose (AcDiSol), Crospovidone, amido pregelatinizzato (Starch 1500). Possono essere altresì inclusi nella membrana agenti correttori di pH (acidi organici, basi, sali, sistemi tampone) con lo scopo di facilitare la completa dissoluzione e diffusione dell'attivo.

Tra gli eccipienti impiegabili in ambiente di solvente acquoso si possono citare il calcio fosfato bibasico, calcio solfato, bario solfato, calcio carbonato, magnesio carbonato.

La separazione di fase viene effettuata con mezzi in sé noti, ad esempio per variazione di temperatura, o di pH, o per aggiunta di un sostanze sfasanti che provocano l'insolubilizzazione del polimero. Le microcapsule ottenute vengono quindi eventualmente sottoposte ad indurimento ed infine recuperate.



DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Figura 1: Esempio di microcapsula ottenuta in accordo con la presente invenzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a nuove microcapsule costituite da nuclei rivestiti con una parete polimerica e contenenti un principio attivo disperso nella parete polimerica; la parete polimerica viene applicata ai nuclei mediante tecniche di microincapsulazione, cioè per coacervazione mediante separazione di fase.

Il nucleo costituisce preferibilmente il 50-95%, o più preferibilmente il 60-70% del peso delle microcapsule. Ha dimensione (diametro medio) compreso tra 50 e 1200 μm .

La funzione principale del nucleo è quella di fornire un substrato uniforme e riproducibile adatto alla microincapsulazione; qualsiasi nucleo che soddisfi i suddetti requisiti dimensionali è utilizzabile nella presente invenzione (ad es. microgranuli, polveri, pellets, ecc.); nuclei preferiti sono i non-pareil seeds i quali, mediante la superficie di forma sferica sostanzialmente regolare, permettono una uniforme incapsulazione con il polimero di rivestimento.

Il nucleo è costituito sostanzialmente da eccipienti inerti anche in miscela tra loro, ad esempio saccarosio, lattosio, cellulosa microcristallina, amido, talco, gomma arabica, gliceril monostearato, gliceril behenato, ecc. I nuclei sono preferibilmente privi di principi attivi; tuttavia in alcuni casi è anche possibile utilizzare nuclei contenenti un principio attivo disperso al loro interno; ciò è utile ad esempio quando si

vogliano caricare quantitativi elevati di principio attivo e/o modulare il rilascio in un arco di tempo più lungo; in questi casi la microcapsula conterrà sostanza attiva non solo nella parete di rivestimento ma anche all'interno del nucleo.

Il polimero che costituisce la membrana di rivestimento rappresenta in genere dal 2 al 20 % in peso della microcapsula.

La membrana può essere solubile o insolubile in acqua, dipendentemente dalle necessità di impiego della microcapsula; nella microincapsulazione con membrana insolubile, il polimero di rivestimento preferito è etilcellulosa; nella microincapsulazione con membrana solubile il polimero più idoneo può essere scelto ad esempio tra gelatina, acetofalato di cellulosa (CAP) o l'idrossipropilmetilcellulosa ftalato (HP 55).

Le particelle di principio attivo contenute nella membrana hanno un diametro medio inferiore a quello del nucleo e si trovano disperse nella parete polimerica che riveste la microcapsula. All'interno di detta parete polimerica le particelle di principio attivo sono disposte prevalentemente all'interfaccia tra il polimero e il nucleo; più specificamente, all'interno della membrana di rivestimento si osserva un gradiente di concentrazione di particelle di principio attivo che decresce progressivamente spostandosi dal nucleo verso la parte distale della membrana, fino a diventare sostanzialmente nullo a livello della superficie esterna della membrana. Con il termine "principio attivo" si intende qualsiasi principio attivo con attività biologica, in particolare farmaci, includendo anche le miscele di due o più di essi. Le particelle di

principio attivo hanno dimensioni comprese preferibilmente tra 0.1 e 80 μm , più preferibilmente tra 1 e 30 μm ; il principio attivo è contenuto nelle microcapsule in una percentuale in peso preferibilmente compresa tra lo 0.1 e il 40 %, più preferibilmente tra lo 0.2 e il 25% in peso rispetto alla microcapsula.

Oltre al farmaco e al polimero di rivestimento, la membrana può contenere eventuali additivi di membrana utili per modularne le caratteristiche, ad esempio la permeabilità, resistenza meccanica, plasticità, o per correggerne gli aspetti organolettici (colore, odore, gusto). Gli additivi di membrana hanno in genere caratteristiche di solubilità opposte a quelle della membrana: nel caso di membrane solubili in acqua si utilizzano additivi non solubili in acqua; nel caso di membrane insolubili in acqua si utilizzano additivi solubili in acqua. Esempi di additivi solubili in acqua sono lattosio, mannitolo, polivinilpirrolidone, idrossipropilmetilcellulosa, metilcellulosa, idrossipropilcellulosa, agenti rigonfianti quali sodio carbossimetilamido, croscarmellose, crospovidone, amido pregelatinizzato, correttori di pH quali sodio fosfato bibasico, acido citrico, acido tartarico, acido fumarico, potassio idrogeno fosfato; questi ultimi una volta a contatto con il mezzo di dissoluzione, generano un pH (preferibilmente compreso tra 1 e 9, più preferibilmente tra 2 e 7.5) in grado di modificare la solubilità del principio attivo e quindi la sua velocità di rilascio.

Tra gli additivi insolubili in acqua si possono citare il calcio fosfato bibasico, calcio solfato, bario solfato, calcio carbonato, magnesio carbonato.



Gli additivi di membrana hanno un diametro medio inferiore a quello dei nuclei, preferibilmente compreso tra 0.1 e 80 μm , più preferibilmente tra 7 e 30 μm , e costituiscono preferibilmente dal 2 al 10% p/p, più preferibilmente dal 3 al 5% p/p della microcapsula.

La presente invenzione comprende un metodo per la preparazione delle suddette microcapsule, caratterizzato dal fatto che una membrana comprendente un polimero di rivestimento, uno o più principi attivi ed eventuali additivi di membrana viene applicata su nuclei attraverso il processo di coacervazione mediante separazione di fase. La microincapsulazione per separazione di fase è un procedimento di per sé noto. La presente invenzione è caratterizzata dal fatto che la soluzione di coacervazione non contiene solo i consueti agenti di membrana, ma anche particelle di farmaco le quali, a seguito della coacervazione, vengono incorporate nello strato di rivestimento dei nuclei. Più specificamente, il procedimento secondo l'invenzione comprende i seguenti passaggi:

- (a) formare una soluzione del polimero di rivestimento
- (b) aggiungere, alla soluzione ottenuta in (a) i nuclei, le particelle di principio attivo e gli eventuali additivi di membrana,
- (c) provocare, nella soluzione ottenuta in (b) la coacervazione del polimero di rivestimento mediante separazione di fase, ottenendo così nuclei rivestiti con una parete polimerica che incorpora il principio attivo,
- (d) eventualmente sottoporre le microcapsule ad un trattamento irrigidente la parete
- (e) recuperare le microcapsule così ottenute.

Nel passaggio (a) il solvente o miscele di solventi utilizzato per formare la soluzione deve essere tale da sciogliere il polimero, ma non il principio attivo e gli eventuali additivi di membrana, i quali rimangono dispersi in forma di particelle solide in sospensione.

Nel caso si lavori con polimeri di rivestimento insolubili in acqua (es. etilcellulosa) il solvente preferito è il cicloesano; lavorando invece con polimeri solubili in acqua (ad es. gelatina, acetofalato di cellulosa o l'idrossipropilmetilcellulosa ftalato), il solvente preferito è di norma l'acqua, il cui pH è preferibilmente stabilizzato ad es. mediante un tampone fosfato.

Nel passaggio (b), alla soluzione di polimero vengono aggiunti sotto agitazione i nuclei, le particelle di farmaco e gli eventuali additivi di membrana; l'ordine di aggiunta dei diversi componenti non è determinante.

Nel passaggio (c), la separazione di fase può avvenire mediante diverse tecniche di per sé note, quali la variazione di temperatura, o di pH, o per aggiunta di sostanze, dette agenti sfasanti, le quali modificano le caratteristiche di solubilità del solvente e provocano l'insolubilizzazione del polimero di rivestimento in esso disciolto.

Più specificamente, nel caso della microincapsulazione in solvente organico, il principio attivo, precedentemente disperso unitamente ai nuclei e agli eventuali additivi di membrana, viene sottoposto a raffreddamento. Durante la fase di raffreddamento, per effetto della separazione dell'etilcellulosa, il principio attivo resta inglobato nello strato gelificato del polimero unitamente agli additivi eventualmentemente

introdotti in miscela con esso.

Nel caso della microincapsulazione in ambiente acquoso, dopo aver disciolto opportunamente il polimero, ad esempio CAP in tampone fosfato, si disperdono i nuclei e si aggiunge il principio attivo lasciando agitare a velocità costante. Per effettuare la separazione di fase si aggiunge quindi progressivamente lo sfasante, ad es. una soluzione satura di sodio solfato, osservando la separazione e la viscosizzazione della soluzione che indica l'avvenuta separazione del polimero.

Nel passaggio opzionale (d) le microcapsule, vengono sottoposte ad un trattamento indurente della parete; tali trattamenti sono di per sé noti e si realizzano ad esempio mediante aggiunta di acido citrico, nel caso della microincapsulazione in ambiente acquoso; nel caso di incapsulazione in ambiente organico, l'indurimento avviene ad esempio proseguendo nel raffreddamento fino a temperatura ambiente.

La maggiore o minore quantità di polimero, la sua natura e gli additivi eventualmente introdotti, contribuiranno a regolare la cessione dell'attivo permettendo di modulare il grado di taste masking e/o rilascio modificato.

Nel passaggio (e) le microcapsule vengono lavate per eliminare gli eventuali residui di reagenti in eccesso, e dopo opportuna decantazione vengono recuperate ad esempio mediante filtrazione e quindi essiccate.

All'interno della parete delle microcapsule così ottenute, la concentrazione di particelle farmaco decresce progressivamente muovendosi radialmente dall'interfaccia con il nucleo verso l'esterno della microcapsula. Grazie al basso grado di incorporazione di farmaco

nella parte distale della membrana, quest'ultima continua ad esercitare con efficacia i propri effetti di mascheramento del gusto e di rilascio modificato, senza necessità di ulteriori strati di rivestimento protezione. Si è così ottenuto, attraverso un processo di facile realizzazione, la deposizione di quantità riproducibili di principio attivo sulla superficie di nuclei farmaceutici; tale procedimento si è rivelato affidabile anche quando il farmaco da incorporare è presente in basse dosi; la ripartizione delle particelle di farmaco prevalentemente verso il lato interno della membrana di rivestimento, limita sensibilmente la quantità di farmaco a contatto con l'ambiente esterno: si evitano così i problemi legati alla percezione del gusto e quelli di un rilascio prematuro di farmaco dal sistema di rilascio; si evita pertanto anche la necessità di ricorrere a procedimenti ulteriori di rivestimento per mascherare il gusto e/o rallentare il rilascio del farmaco. La suddetta ripartizione del farmaco all'interno della membrana non influisce sull'omogeneità di distribuzione del farmaco sui nuclei; infatti la percentuale di deposizione di principio attivo per unità di superficie dei nuclei resta sostanzialmente costante in tutto il lotto sottoposto a microincapsulazione, garantendo così la necessaria uniformità di dosaggio sulla superficie dei nuclei.

La presente invenzione viene ora illustrata mediante i seguenti esempi che non hanno funzione di limitazione.

PARTE SPERIMENTALE

Esempio 1

A 80°C sciogliere l'etilcellulosa (10 parti) in cicloesano (1000 parti) e disperdervi i nuclei di MCC (Cephert FMC) (184 parti). Sotto agitazione



aggiungere Caffaina macinata ($D_{4,3} = 25 \mu m$) (4 parti), polivinilpirrolidone (2 parti). Sempre sotto agitazione raffreddare lentamente fino a temperatura ambiente. Le microcapsule ottenute vengono separate per decantazione, filtrate e essiccate.

Esempio 2

Sciogliere l'etilcellulosa (12 parti) in cicloesano (1000 parti) a $80^{\circ}C$ e disperdervi i nuclei di MCC (Cellets PHARMATRANS) (172 parti), sotto agitazione aggiungere Metoclopramide cloridrato ($D_{4,3} = 30 \mu m$) (12 parti) e mannitolo (4 parti). Sempre sotto agitazione raffreddare fino a temperatura ambiente. Le microcapsule ottenute vengono separate, filtrate e essiccate.

Esempio 3

Sciogliere l'etilcellulosa (15 parti) in cicloesano (1000 parti) a $80^{\circ}C$ e disperdervi i nuclei di MCC (Cellets PHARMATRANS) (165 parti), sotto agitazione aggiungere Fluoxetina ($D_{4,3} = 30 \mu m$) (10 parti) e sodio carbossi metil amido (10 parti). Sotto costante agitazione raffreddare fino a temperatura ambiente. Separare le microcapsule ottenute per decantazione, filtrare e essiccare.

Esempio 4

Sciogliere l'acetofalato di cellulosa (140 parti) in acqua (6000 parti) contenente una miscela tampone costituita da fosfati di sodio e potassio a generare un pH compreso tra 6.0 e 6.5 con forza ionica opportuna. Disperdere i nuclei, 700 parti, costituiti da granuli o pellets, a base di sali inorganici insolubili e sostanze leganti come trigliceridi di acidi organici grassi, ottenuti per "melt granulation", aggiungere sotto agitazione il

principio attivo, ad es. Ibuprofene, (160 parti) delle dimensioni opportune. Aggiungere lo sfasante, costituito da soluzione al 20 % di sodio solfato per favorire lo sfasamento del CAP, quindi aggiungere una soluzione di acido citrico per provocare l'indurimento della membrana. Separare per filtrazione ed essiccare le microcapsule ottenute.

RIVENDICAZIONI

- 1- Microcapsule costituite da un nucleo di dimensione compresa tra 50 e 1200 μm e ricoperto da una membrana polimerica, in cui detta membrana contiene particelle disperse di principio attivo ed eventuali additivi di membrana.
- 2- Microcapsule secondo la rivendicazione 1, caratterizzate dal fatto che, all'interno di detta membrana polimerica, le particelle di principio attivo sono disposte prevalentemente all'interfaccia tra il polimero e il nucleo.
- 3- Microcapsule secondo le rivendicazioni 1-2, dove la parete delle stesse è costituita da un polimero solubile in ambiente acquoso.
- 4- Microcapsule secondo le rivendicazioni 1-2 dove la parete delle stesse è costituita da polimero insolubile in ambiente acquoso.
- 5- Microcapsule secondo la rivendicazione 3, dove il polimero solubile in ambiente acquoso è scelto tra gelatina, cellulosa acetofalato, idrossipropilmetilcellulosa ftalato e loro derivati.
- 6- Microcapsule secondo la rivendicazione 4, dove il polimero insolubile in ambiente acquoso è scelto tra etilcellulosa e suoi derivati.
- 7- Microcapsule secondo le rivendicazioni 1-6 dove il principio attivo ha dimensioni comprese tra 0.1 e 80 μm , ed è compreso tra lo 0.1 e il 40 % in peso rispetto al peso delle microcapsule.
- 8- Microcapsule secondo le rivendicazioni 1-6 dove il principio attivo ha dimensioni comprese 1 e 30 μm ed è compreso tra lo 0.2 ed il 25% in peso rispetto al peso delle microcapsule.
- 9- Microcapsule secondo le rivendicazioni 1-8 dove il nucleo costituisce

il 50-95% del peso delle microcapsule ed il polimero di rivestimento varia dal 2 al 20 % della microcapsula.

10- Microcapsule secondo la rivendicazione 4, dove gli additivi di membrana sono solubili in acqua.

11- Microcapsule secondo la rivendicazione 10, dove gli additivi solubili in acqua sono scelti tra lattosio, mannitolo, polivinilpirrolidone, idrossipropilmetilcellulosa, metilcellulosa, idrossipropilcellulosa, agenti rigonfianti quali sodio carbossimetilamido, croscarmellose, crospovidone, amido pregelatinizzato, e correttori di pH..

12- Microcapsule secondo la rivendicazione 3, dove gli additivi di membrana sono insolubili in acqua.

13- Microcapsule secondo la rivendicazione 12, dove gli additivi insolubili in acqua sono scelti tra calcio fosfato bibasico; calcio solfato, bario solfato, calcio carbonato, magnesio carbonato

14- Microcapsule secondo le rivendicazioni 1-13, dove gli additivi di membrana hanno un diametro medio compreso tra 0.1 e 80 μm e costituiscono il dal 2 al 10% p/p della microcapsula.

15- Microcapsule secondo le rivendicazioni 1-14, dove gli additivi di membrana hanno un diametro medio compreso tra 7 e 30 μm e costituiscono il 3-5% p/p della microcapsula.

16- Metodo per la preparazione di microcapsule contenenti un principio attivo, caratterizzato dal fatto che una membrana comprendente un polimero di rivestimento, il principio attivo ed eventuali additivi di membrana viene applicata su nuclei attraverso il processo di coacervazione mediante separazione di fase.



17- Metodo secondo la rivendicazione 16 comprendente i seguenti passaggi:

- (a) formare una soluzione del polimero di rivestimento
- (b) aggiungere, alla soluzione ottenuta in (a) i nuclei, le particelle di principio attivo e gli eventuali additivi di membrana,
- (c) provocare, nella soluzione ottenuta in (b) la coacervazione del polimero di rivestimento mediante separazione di fase, ottenendo così nuclei rivestiti con una parete polimerica che incorpora il principio attivo,
- (d) eventualmente sottoporre le microcapsule ad un trattamento irrigidente la parete
- (e) recuperare le microcapsule così ottenute.

18- Metodo secondo le rivendicazioni 16-17, in cui la membrana è costituita da un polimero insolubile in acqua.

19- Metodo secondo le rivendicazioni 16-17, in cui la membrana è costituita da un polimero solubile in acqua.

20- Metodo secondo la rivendicazione 18, in cui la soluzione di polimero di rivestimento è una soluzione di etilcellulosa o suoi derivati in cicloesano.

21- Metodo secondo la rivendicazione 19, in cui la soluzione di polimero di rivestimento è una soluzione acquosa di gelatina, o acetofalato di cellulosa, o idrossipropilmetilcellulosa ftalato o loro derivati.

22- Metodo secondo le rivendicazioni 16-21, in cui la separazione di fase avviene mediante spostamento di pH, variazione di temperatura o insolubilizzazione del polimero per aggiunta di agente sfasante.

23-Microcapsule contenenti un principio attivo incorporato nella membrana di rivestimento, ottenute con il processo descritto nelle rivendicazioni 14-22.

Milano, li 30 Maggio 2003

p. EURAND S.p.A.

Il Mandatario



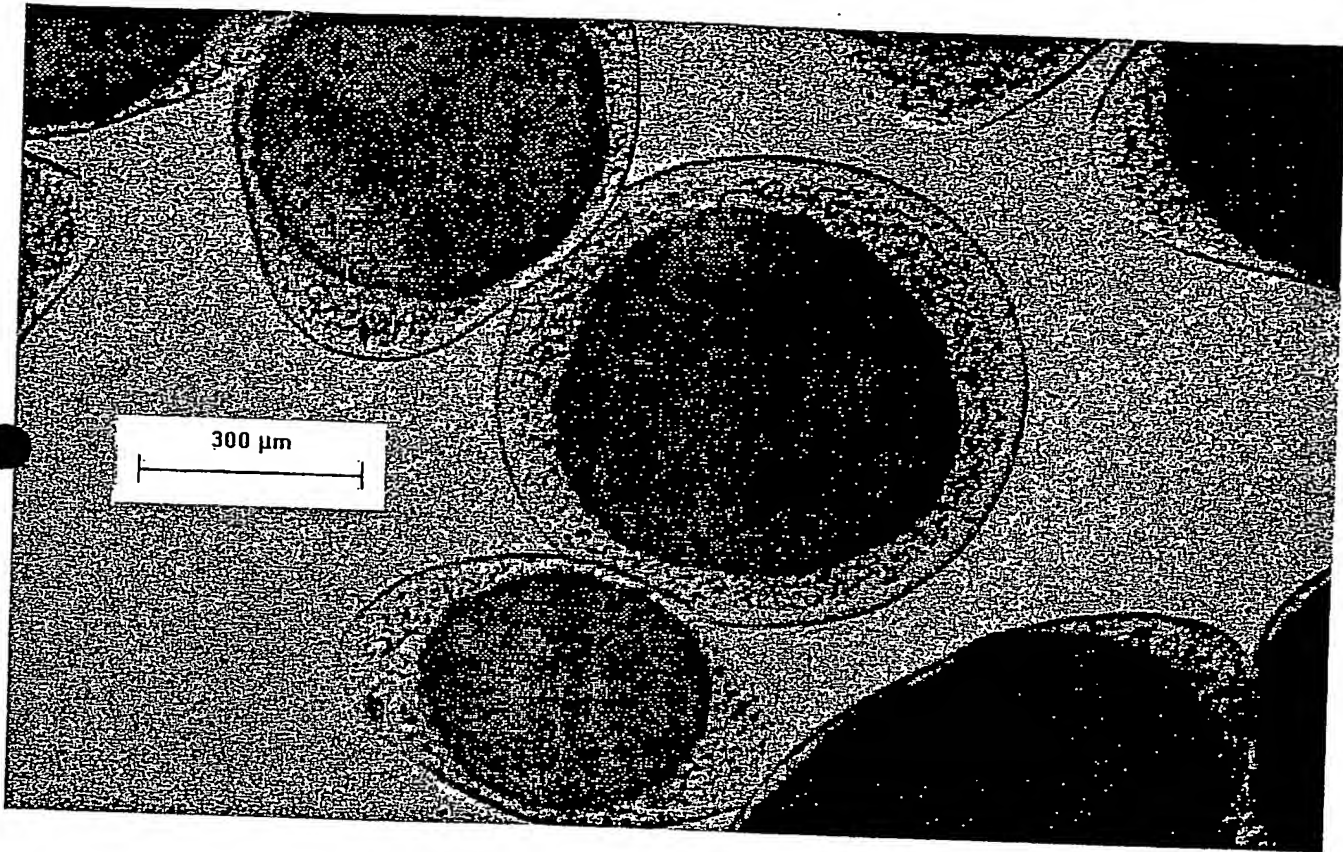
Dr. ssa Gemma Gervasi

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.



James J. J.

FIGURA 1



2003 A 0 0 1 0 9 6



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.